

EINFLUSS
DES AROMATISCHEN RETINOIDS Ro 10-9359
AUF DIE TALGDRÜSENGRÖSSE
BEIM SYRISCHEN HAMSTER

Planimetrische Messungen an den Talgdrüsen
des Ohres und des Flankenorganes

Hannes Schuh

1960

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

A U S D E R D E R M A T O L O G I S C H E N K L I N I K
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN .
Direktor: Prof. Dr. O. BRAUN-FALCO

EINFLUSS DES AROMATISCHEN RETINOIDS Ro 10-9359
AUF DIE TALGDRÜSENGRÖSSE BEIM SYRISCHEN HAMSTER

Planimetrische Messungen an den Talgdrüsen
des Ohres und des Flankenorganes

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hannes S c h u h
aus München

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Plewig
Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1980



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Gliederung

A Einleitung

1. Akne
2. Allgemeine Behandlungsprinzipien
3. Vitamin-A-Säure und ihre Derivate

B Material und Methoden

1. Aromatisches Retinoid Ro 10-9359
Chemisch-physikalische Daten
Pharmakologie
Toxizität
Embryotoxizität
Dosierung
Indikationen zur Therapie
Nebenwirkungen
Kontraindikationen
2. Tiermodell

C Eigener experimenteller Teil

1. Versuchseinteilung
2. Kennzeichnen der Tiere
3. Fütterungstechnik
4. Versuchsende
5. Histologie
6. Planimetrie
7. Statistische Methoden

D Ergebnisse

1. Fläche der Ohrtalgdrüsen
2. Fläche der Flankenorgane

E Diskussion

F Zusammenfassung

G Literaturverzeichnis

A E I N L E I T U N G

1. A k n e

Akne beginnt im allgemeinen in der Pubertät, erreicht ihren Höhepunkt in der Jugendzeit und verschwindet langsam im Erwachsenenalter. Fast niemand macht die Adoleszenz ohne Komedonen und Pusteln durch. Die Inzidenz ist deshalb sehr groß, jedoch mit unterschiedlicher Ausprägung (26).

Die Voraussetzung für Akne liegt in den Hautanhangsgebilden, den Talgdrüsenfollikeln. Die Talgdrüsenfollikel sind beim Aknekranken größer als beim Gesunden. Der Normwert für Gesichtsfollikel liegt bei 0,156 mm, um bei schwerer Akne auf 0,564 mm zu steigen, was einer Vervierfachung entspricht. Bei Acne conglobata können diese Vergrößerungen das zehnfache von normalen Talgdrüsenfollikeln erreichen (26).

Allgemein gilt, daß zwischen Talgdrüsengröße und sekretorischer Funktion eine gute Korrelation besteht, Maßnahmen, welche die Talgproduktion reduzieren, mildern den Krankheitsverlauf (26).

Da kaum eine andere Hauterkrankung bei jungen Menschen so große psychische Probleme verursacht, liegt die Notwendigkeit einer erfolgreichen Behandlung nahe.

2. A l l g e m e i n e

B e h a n d l u n g s p r i n z i p i e n

Alle Akneformen bessern sich, wenn es gelingt, die Talgdrüsengröße zu verringern. Dazu wurden verschiedene Methoden angewandt:

Die Röntgenbestrahlung wurde benutzt, ist heute jedoch obsolet. Bei der Frau ist eine Hormontherapie möglich. Man verwendet Östrogene, Chlonadinomazetat und Cyproteronazetat, zumeist in Form oraler Kontrazeptiva.

Beim Mann ist die Hormontherapie mit Antiandrogenen oder Östrogenen wegen der unerwünschten Nebenwirkungen nicht möglich (24).

Bei Acne comedonica geschieht die Behandlung vorwiegend mit Schälmitteln. Wirksame Substanzen sind Vitamin-A-Säure und Benzoylperoxid.

Bei Acne papulopustulosa behandelt man lokal mit Schälmitteln vom Typ der Vitamin-A-Säure und des Benzoylperoxids. Gelegentlich werden Tetrazykline per os eingesetzt.

Bei Acne conglobata gibt man äußerlich dieselben Schälmittel und antiinflammatorisch wirkende Verbindungen wie Salizylsäure, Resorzin, Schwefel und Benzoylperoxid, innerlich Antibiotika, meist Tetrazykline oder Diaminodiphenylsulfon (DADPS) (26).

Schälmittel sind also ein wesentlicher Pfeiler der Aknetherapie. Sehr häufig eingesetzt wird Tretinoin (Vitamin-A-Säure), das seit etwa acht Jahren im Handel ist (Aiol^R, Epi-Aberel^R, Eudyna^R, VAS-Cordes^R).

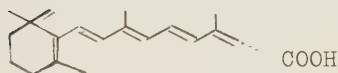
3. Vitamin - A - Säure und ihre Derivate

Vitamin-A-Säure ist ein äußerst wirksames Medikament. Bei sachgemäßer lokaler Anwendung kommt es zu leichter Hautrötung, zusätzlich kann ein leichtes Brennen und Juckreiz entstehen (22). Auch Rötung, Schuppung und ein sehr starker Juckreiz als Nebenwirkungen, die zwar nicht zum Absetzen der Therapie zu führen brauchen, aber immerhin unangenehme Sensationen beim Patienten hervorrufen, werden beschrieben (28). Diese Begleiterscheinungen sind zwar temporär, doch stellen sie eine schwierige Phase während der Therapie dar. Wegen dieser Nebenwirkungen brechen etwa fünf Prozent der Patienten die Therapie ab (24).

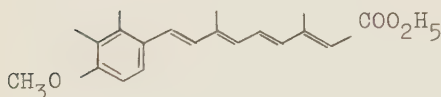
Die Wirksamkeit lokaler Vitamin-A-Säure Therapie wird allgemein als sehr gut bezeichnet (14, 19, 22, 26).

Auch die orale Vitamin-A-Säure Therapie wurde versucht (19, 26). Bei einer Dosierung von 20-30 mg/die wurde die Akne kaum beeinflusst. Bei dieser Dosierung traten kaum Nebenwirkungen auf, es kam nur zu Trockenheit im Bereich der Mund- und Nasenschleimhäute (19). Zum gleichen Ergebnis kam Beer (1). Auch mit höheren Dosen (bis 50 mg/die) wurde therapiert (30). Die Ergebnisse waren zwar gut, es traten jedoch erhebliche Nebenwirkungen auf. Im Vordergrund standen Kopfschmerzen, migräneartige Zustände und Lippentrockenheit. Ferner kam es zu Haarausfall, Rhagaden im Bereich des Naseneinganges, Erythemen und Appetitverminderung. Bei über 50 Prozent der Patienten mußte schließlich die Therapie abgebrochen werden (30). Es liegt daher nahe, besser verträgliche und zugleich ebenso wirksame Tretinoinderivate zu suchen.

Neue Derivate der Vitamin-A-Säure sind die 13-cis-Retinsäure und das aromatische Retinoid Ro 10-9359.



13-cis-Retinsäure



aromatisches Retinoid
Ro 10-9359

Beides sind gegen Oxidation stabile, gegen Lichteinfluß jedoch empfindliche Substanzen. Markenpräparate sind derzeit nicht im Handel, das aromatische Retinoid soll den Handelsnamen Tigtson^R erhalten.

Im Tierversuch mit erwachsenen männlichen Hamstern stellte sich heraus, daß die 13-cis-Retinsäure die Größe der Talgdrüsen verringert. Hormonelle Wirkungen wurden nicht beobachtet, die Langhaare und die Sexualmerkmale der Tiere zeigten keine Veränderung (6).

Beim Menschen wurden Therapieversuche bei Aknepatienten gemacht. Vierzehn Patienten mit therapieresistenter Acne cystica und Acne conglobata wurden über vier Monate mit 13-cis-Vitamin-A-Säure behandelt. Die Dosis war 2 mg/kg/die. Dreizehn waren nach dieser Zeit beschwerdefrei, ein Patient hatte eine Besserung von 75 Prozent erreicht. Alle vierzehn Patienten waren noch 20 Monate nach Therapieende ohne Rezidive.

Als Nebenwirkungen traten bei allen Patienten Cheilitis

und ein Brennen der Haut auf. Neun Patienten klagten über trockene Nasenschleimhäute. Ferner kam es zu Konjunktivitis, Kopfschmerzen, bei Männern auch zu Brennen der Harnröhre (17). 13-cis-Vitamin-A-Säure wurde ebenfalls zur Behandlung von Psoriasis eingesetzt. Bei 11 von 15 mit dieser Substanz in einer Dosierung von 50-100 mg/die behandelten Patienten fanden sich klinisch deutliche Besserungen. Gleichzeitig mußten aber bei der Hälfte der Patienten Nebenwirkungen registriert werden. Im Vordergrund standen dabei Zeichen der Vitamin-A-Hypervitaminose mit Cheilitis, Kopfschmerzen und Diarrhö. Laborchemisch konnten die Erhöhung der Transaminasen, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Neutralfette beobachtet werden (16).

Die Suche nach einem wirksamen Antipsoriatikum mit gleichzeitig großer therapeutischen Breite führte zu dem aromatischen Retinoid Ro 10-9359. Das Präparat wurde in einer Dosierung von 50-100 mg/die bei mehreren Kranken bis zu sechs Monate angewandt. Der antipsoriatische Effekt war zum Teil eindrucksvoll: es traten zwar einige Vitamin-A-spezifische Nebenwirkungen auf, diese waren aber mild und verringerten sich unter Fortführen der Therapie mit einer Erhaltungsdosis (15).

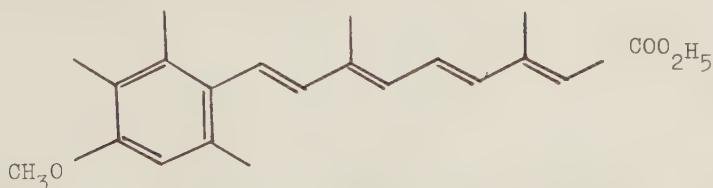
Da der therapeutische Index, das ist das Verhältnis von wirksamer zu verträglicher Dosis, zehnmal besser ist als der von Vitamin-A-Säure (28) und seine Nebenwirkungen Cheilitis, Trockenheit der Mund- und der Nasenschleimhäute von den meisten Patienten gut toleriert werden (14), würden sich bei guter Wirksamkeit möglicherweise neue Wege auch in der Aknetherapie öffnen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, anhand von Tierversuchen zu klären, ob das aromatische Retinoid Ro 10-9359 einen Einfluß auf die Talgdrüsen hat, ob es zu einer deutlichen Hemmung der Talgsekretion (sebostatischer Effekt) und zu einer Verkleinerung der Talgdrüsengröße kommt wie bei der 13-cis-Retinsäure (6). Sollte dies zutreffen, würde sich das aromatische Retinoid zur Aknebehandlung anbieten.

B M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1. A r o m a t i s c h e s R e t i n o i d
R o 1 0 - 9 3 5 9

Chemisch-physikalische Daten



Ethyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonateraenoate

Molekulargewicht: 354

Schmelzpunkt: 88-90°C

Löslichkeit:	Wasser	0,01 g %
	Feinspirit	0,25 g %
	Metanol	0,03 g %
	Propylenglykol	0,05 g %
	Azeton	13,0 g %
	Äther	13,0 g %

Stabilität: Reinsubstanz, in Dunkelheit, trocken, verschlossen, bei 45°C und 65°C, innerhalb drei Monaten keine Zersetzung

Reinsubstanz, in Dunkelheit, offen (Sauerstoffzutritt), bei Raumtemperatur innerhalb zwei Wochen keine Zersetzung

Reinsubstanz nach drei bis sechs Stunden Belichtung (Spectrotest) und in 1 % Benzol: Zersetzung von 30-50 Prozent.

Reinsubstanz in 0,5 % Feinspirit in Dunkelheit, offen: keine Zersetzung

Reinsubstanz in zerstreutem Tageslicht in 0,5 % Feinspirit nach ein bis zwei Wochen: Zersetzung von 20 Prozent.

Somit ist Ro 10-9359 weitgehend stabil gegen Sauerstoffeinwirkung, jedoch stark empfindlich gegen Lichteinfluß (28).

Pharmakologie

Wie bei der Vitamin-A-Säure gelingt es auch mit Ro 10-9359 bei Mäusen chemisch induzierte Hautpapillome zur Regression zu bringen. Jedoch ist der therapeutische Quotient für Ro 10-9359 zehnmal besser als für Vitamin-A-Säure (28).

Therapeutischer Quotient = $\frac{\text{Papillomregression:ED 50 \% /Woche}}{\text{Hypervitaminose:Dosis min./Tag}}$

ED 50 % = Dosis efectiva, d.h. die Menge einer Substanz, die bei 50 % der Versuchstiere eine bestimmte Wirkung hervorruft.

Dosis min. = kleinste Dosis, die eine bestimmte Wirkung hervorruft.

Je kleiner der therapeutische Quotient, desto wirkungsvoller beziehungsweise weniger toxisch ist das Präparat.

Präparat	Hypervitaminose Dosis min./Tag	Papillomregression ED 50 %/Woche	Therapeut Quotient
Vitamin-A-Säure	80 mg/kg	400 mg/kg	5
Ro 10-9359	50 mg/kg	25 mg/kg	0,5

Tabelle 1:

Vergleich der therapeutischen Quotienten von Vitamin-A-Säure und Ro 10-9359 anhand von Hypervitaminose und Papillomregression bei Mäusen (28).

Eine Hautreizung, ermittelt im Hautreiztest bei Meerschweinchen, mit 0,001 bis 10 prozentigen Lösungen, war nur in höheren Konzentrationen festzustellen, lag jedoch auch dort bei 50 Prozent unter derjenigen nach Vitamin-A-Säure Anwendung.

Toxikologie

Ratte, 13-Tage-Versuch, täglich orale Gaben

2 mg/kg/die: Gute Verträglichkeit. Keine Veränderung von Gewichtszunahme, Hämatologie, Blutchemie, Harnbefund, Pathologie und Histologie wurden festgestellt.

6 mg/kg/die: Zunächst verzögerte Gewichtszunahme, dann Gewichtsstillstand. Gehäufte Knochenbrüche, erste traten schon nach zwei Wochen auf. Ferner wurden eine leichte Anämie, geringgradige Zunahme der Blutglukose, des Serumharnstoffes und der alkalischen Phosphatase festgestellt.

Embryotoxizität, Teratogenität

Kaninchen: orale Anwendung vom 7. bis 19. Trächtigkeitstag. Angewandte Dosen 0 mg/kg (Kontrolle), 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg/die.

Nach 0,5 und 1,0 mg/kg/die entsprachen die gemessenen Reproduktionsparameter (Resorptionsquote, Fötalgewicht) den Kontrollwerten. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

Nach 2,0 mg/kg/die traten vermehrt Resorptionen auf, gleichfalls zeigten sich unter dieser Dosis teratogene Effekte (Skelettanomalien, Gaumenspalten) (28).

Aus diesen Beobachtungen wurde folgende verbindliche Empfehlung bei der Behandlung von Patientinnen mit dem aromatischen Retinoid ausgesprochen: Während und mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung mit Ro 10-9359 muß eine sichere Kontrazeption erfolgen.

Untersuchungen an männlichen Sprague-Dawley-Ratten ergaben, daß Ro 10-9359 in Dosen von 8,16 und 32 mg/kg oral dreimal wöchentlich appliziert keine synkarzinogenen oder kokarzinogenen Wirkungen hat (28).

Pharmakokinetik

Beim Menschen wurde nach oraler Gabe von 100 mg Ro 10-9359 (Kapseln) nach drei Stunden ein Konzentrationsmaximum mit 600 mg/ml unveränderter Substanz im Plasma erreicht. Die Absorptionshalbwertszeit lag im Bereich zwischen 0,7 bis 1,5 Stunden, die Eliminationshalbwertszeit bei drei Stunden (28).

Dosierung

Als Empfehlung kann die Angabe der Dosierung mit 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag für die Anfangsbehandlung z.B. bei Psoriasis vulgaris oder Morbus Darier beim Menschen gelten. Bei einem Körpergewicht von 50-75 kg ist jedoch eher eine Anhebung auf 75 mg als eine Reduzierung auf 50 mg zu empfehlen, 100 mg/die sollten jedoch nicht überschritten werden. Entsprechend der Eliminationshalbwertszeit ist die Tagesdosis auf zwei bzw. drei Einzeldosen zu verteilen. Die Anwendung wird praktisch in allen Fällen limitiert durch das Auftreten von Nebenwirkungen (Zeichen einer Vitamin-A-Hypervitaminose), meist nach zwei bis drei Wochen. Die Dosis ist dann auf etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu reduzieren, sollte jedoch zunächst im oberen Grenzbereich der individuellen Toleranz gehalten werden, da es sonst zu frühzeitigen Rezidiven kommen kann (28).

Indikationen zur Therapie

Mit Erfolg wurde Ro 10-9359 bisher bei Psoriasis (13,14,16), Ichthyosis congenita (24), Hyperkeratosis palmaris et plantaris (10,28), Lichen ruber verrucosus (28), Morbus Darier (28), Lichen ruber mucosae (28) und bei Erythrokeratoderma figurata variabilis Mendes da Costa (4) angewendet.

Nebenwirkungen

Sie sind typische Zeichen einer Vitamin-A-Überdosierung und dementsprechend in ihrer Intensität weitgehend dosis-

abhängig. Im Vordergrund stehen Exsikkationssymptome an den Schleimhäuten und an der Haut sowie Veränderungen an den Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel). So kommt es nach 8-14 Tagen bei allen Patienten zu einer trockenen Cheilitis, teilweise mit Rhagadenbildung und einer - allerdings weniger störenden - trockenen Rhinitis, vereinzelt zu Konjunktivitis.

Wenige Tage später beginnt oft unter Rötung und Schuppung und leichtem Juckreiz eine teilweise Hautschälung. Diese kann besonders stark an belasteten Hautregionen (Handfläche, Fußsohle) zu Hautverdünnungen führen und sich störend auswirken.

Bei 25 Prozent der Patienten kommt es zu einem reversiblen telogenen Effluvium, das fast stets erst im Zeitabschnitt der Dosisreduktion, also später als Haut- und Schleimhautsymptome, auftritt. Nach Absetzen oder Dosisreduktion setzt innerhalb von drei Monaten sichtbarer Haarneuwuchs ein (28).

Kontraindikationen

Wegen möglicher teratogener und fötotoxischer Wirkungen darf Ro 10-9359 nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Eine Applikation bei fertilen Frauen ist nur dann vertretbar, wenn während und drei Monate nach Beendigung der Therapie eine sichere Kontrazeption getrieben wird. Bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz sollte gleichfalls keine Therapie erfolgen, solange nicht sichere Aussagen über Kumulationsgrade vorliegen (28).

2. Tiermodell

Wenn es darum geht, Struktur und Funktion der Talgdrüsen zu untersuchen, wird gerne das Tiermodell des männlichen Syrischen Hamsters herangezogen. Untersucht werden die Talgdrüsen der Ohren (25) und des Flankenorgans (5). Beide Strukturen werden zu experimentellen Studien herangezogen, wenn es gilt, die Abhängigkeit von hormonellen Stimula wie Androgenen, Östrogenen und Antiandrogenen zu untersuchen (9). Die Wirkung von 13-cis-Retinsäure wurde ebenfalls untersucht (6).

a. Ohrtalgdrüsen

Die Ohrtalgdrüsen von Syrischen Hamstern sind gut untersucht. Sie befinden sich besonders an der ventralen Seite des Hamsterohres und sind ziemlich groß, so daß sie große histologische Schnittflächen ermöglichen. Die Drüsen sind morphologisch den menschlichen Talgdrüsenfollikeln äußerst ähnlich: Jede Talgdrüse enthält ein Infundibulum, einige großgelappte Azini mit Sebozyten und eine zentrale Vellushaaranlage (25). Jedes Ohr läppchen enthält viele solcher Drüsen: mit 250facher Vergrößerung sieht man acht bis fünfzehn im Gesichtsfeld. Die Drüsen haben eine Durchschnittsgröße von $0,0175 \text{ mm}^2$ (25).

Die Zellumsatzzeit, gemessen an mit ^3H -Thymidin markierten Zellen, beträgt bei männlichen Tieren 14 Tage (25). Ähnliche Beobachtungen wurden für menschliche Talgdrüsen gemacht (21).

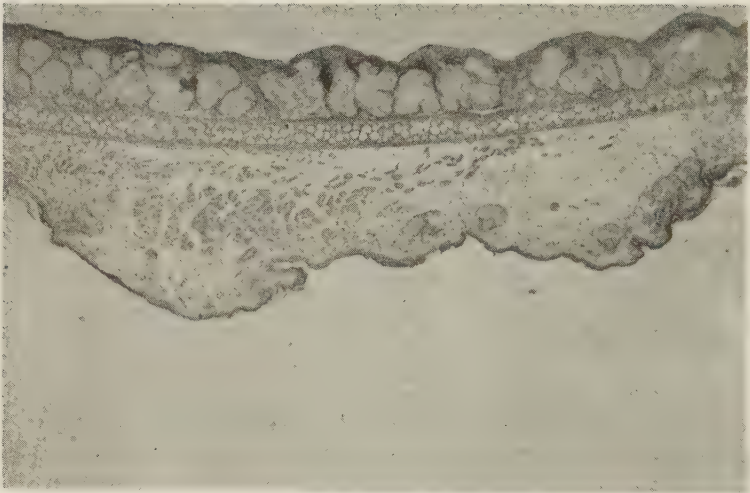


Abb.1

Ohrtalgdrüse des männlichen Syrischen Hamsters

Hämalaun-Eosin-Färbung

x 48

b. Flankenorgane

Die Flankenorgane des Hamsters sind paarige Strukturen auf dem Rücken des Tieres, nahe des kostovertebralen Dreiecks. Beim geschlechtsreifen Männchen handelt es sich um tiefpigmentierte Organe von etwa sechs mm Durchmesser, die spürbar erhaben sind. Der tastbare Höcker wird durch große Talgdrüsen verursacht. Die Talgdrüsen in den Hamsterflankenorganen sind ebenfalls morphologisch und biodynamisch denen der menschlichen Haut ähnlich (5) und werden ebenfalls gerne als Tiermodell herangezogen, wenn es gilt, Talgdrüsengröße und Talgproduktion zu untersuchen.



Abb.2

Flankenorgane des männlichen Syrischen Hamsters

C E I G E N E R E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

Es wird untersucht, ob sich Talgdrüsen an der ventralen Ohrseite und in den Flankenorganen beim männlichen Syrischen Hamster unter der Gabe von Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag ändern.

1. V e r s u c h s e i n t e i l u n g

Es wurden 22 Gruppen mit jeweils fünf Tieren gebildet. Zwei davon waren Kontrollgruppen, die eine dem Körpergewicht entsprechende Menge Öl ohne Wirkstoff bekamen (0,1 ml/10 g Körpergewicht).

Je zwei Gruppen wurden 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 und 30 Tage mit Öl/Wirkstoff gefüttert.

2. K e n n z e i c h n e n d e r T i e r e

Um die Tiere sicher auseinanderhalten zu können - je fünf befanden sich in einem Käfig - wurden sie am Bauch mittels eines wasserfesten Filzstiftes (Edding 2000 wasserfest) mit durchlaufenden Nummern markiert. Diese Markierung wurde alle fünf Tage erneuert und blieb so gut lesbar.

3. Fütterungstechnik

Das Retinoid wurde in Oleum Arachidis (DAB 7) gelöst. Auf 100 ml Öl kam 0,1 g Substanz. Diese Menge läßt sich genau wiegen (Analysenwaage, Fehler kleiner als 0,1 Prozent) (2), und die zu applizierende Menge war für die Hamstermägen klein genug (maximal 0,13 ml). Der Meßfehler bei der Fütterung war kleiner als ein Prozent.

Daß der Meßfehler F bei der Applikation des gelösten Retinoids außerordentlich klein ist, konnte durch folgenden Vorversuch gezeigt werden:

Jeweils zehn und zwölf ml Oleum Arachidis wurden je zehnmal aus der zum Füttern verwendeten Injektionsspritze auf eine Analysenwaage getropft und anschließend gewogen. Aus den Gewichtsunterschieden wurde die Meßgenauigkeit errechnet.

10 ml. : Gewicht (g)	12 ml. : Gewicht (g)
0,9163	1,1004
0,9171	1,1002
0,9168	1,0998
0,9157	1,0982
0,9167	1,1012
0,9184	1,1020
0,9172	1,1000
0,9164	1,0993
0,9171	1,0982
M = 0,9171	M = 1,1002
Max = 0,9184	Min = 1,1023
Min = 0,9157	Max = 1,0982
F = 0,21 %	F = 0,02 %

Tabelle 2

Mittelwert und Meßfehlerbestimmung von je zehn bzw.

zwölf ml Oleum Arachidis aus jeweils zehn Meßwerten. Applikation mittels einer Injektionsspritze auf eine Analysenwaage.

Wegen der Lichtempfindlichkeit des Retinoids wurde die Lösung in einer braunen Glasflasche, die zusätzlich mit Silberpapier umhüllt war, aufbewahrt.

Die Lösung wurde in einer 10 ccm Glasspritze aufgezogen. (Eichung: 1 Teilstrich = 0,01 ml).

Da 1 ml/kg Körpergewicht appliziert werden sollte, entsprach 0,01 ml Lösung 10 g Körpergewicht.

Die Lösung wurde durch eine zurechtgebogene Augenkanüle (Knopfkanüle No. 6, Fa. Empfenzeder, München) oral durch den Ösophagus direkt in den Magen injiziert.

Man nimmt dazu die Tiere an der Nackenfalte, dreht sie auf den Rücken und führt die Kanüle zwischen den Zähnen am Gaumen entlang langsam ein. Durch die Schwerkraft wird der Kopf automatisch überstreckt und das Mäulchen geöffnet. Selbst relativ aggressive Tiere versuchten in dieser Lage nicht, zu beißen.

Die Dosis wurde jeweils zur gleichen Zeit morgens zwischen acht und zehn Uhr verabreicht. Zur Errechnung der richtigen Retinoiddosis und zur Kontrolle der Gesundheit der Tiere wurden sie alle drei Tage gewogen. Die Tiere wogen zwischen 70 und 130 g, zu 90 Prozent zwischen 80 und 110 g. Bis zum Versuchsende veränderte sich ihr Körpergewicht nicht auffällig, sie nahmen im Durchschnitt 9 g zu.

4. V e r s u c h s e n d e

Die Versuchstiere wurden alle zur gleichen Zeit, morgens zwischen neun und zehn Uhr, getötet. Mittels eines scharfen Spatels wurde das Rückenmark zwischen C3 und C4 durchtrennt. Diese Methode ist schnell, schmerzlos und läßt keine Veränderungen an den zu untersuchenden Organen erwarten. Da sich an lebenden Syrischen Hamstern das Geschlecht oft schwer beurteilen läßt, wurde durch eine Hodenkontrolle sichergestellt, daß es sich um männliche Tiere handelt, da weibliche Tiere andere Talgdrüsen haben (25) und sich bei Nichtbeachtung des Geschlechts gravierende Fehler ergeben hätten.

5. H i s t o l o g i e



Abb.3

Ohr des männlichen Syrischen Hamsters. Entnahmestelle für die Schnitte (Pfeil).

Die Ohren wurden mit einer gebogenen Schere abpräpariert. Die Flankenorgane wurden ebenfalls mit einer Schere freipräpariert.

Die Präparate wurden sofort in vier prozentiger Formalinlösung über 24-72 Stunden fixiert.

Ohren und Flankenorgane wurden in Paraplast (Fa. Shandon) eingeblockt (3).

Aus den Paraplastblöcken wurden mit einem Mikrotom fünf dicke Schnitte angefertigt. Da die Drüsengröße über das Ohr verteilt schwankt, wurden alle Schnitte distal der Knorpelgrenze entnommen. An dieser Stelle sind nach eigenen Voruntersuchungen von ganzen Ohren die meisten und größten Drüsen zu erwarten.

Es wurden pro Ohr fünf bis zehn Schnitte angefertigt.

Bei den Flankenorganen wurden zehn Schnitte über das Organ verteilt, um die größten Drüsenpakete zu finden.

Alle Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin nach Vorschrift von Romels gefärbt (29).

6. Planimetrie

Es wurden nur Talgdrüsen und Follikelanhangsgebilde gezeichnet, die im Schnitt zentral getroffen wurden. Als Kriterium dafür muß bei den Talgdrüsenfollikeln das dazugehörige Haar ebenfalls angeschnitten sein. Bei den Flankenorganen wurden die größten Drüsenpakete des jeweiligen Organes gezeichnet. Die Drüsen wurden mit Hilfe eines Leitz-Prado Projektionsgerätes auf Papier abgezeichnet (Leitz Lichtmikroskop, Leitz-Prado Projektionsbrücke). Der Vergrößerungsmaßstab wurde mit einem graduerten Objektträger (Mikrometer Leitz, 2 mm in 200 Teile geeicht.

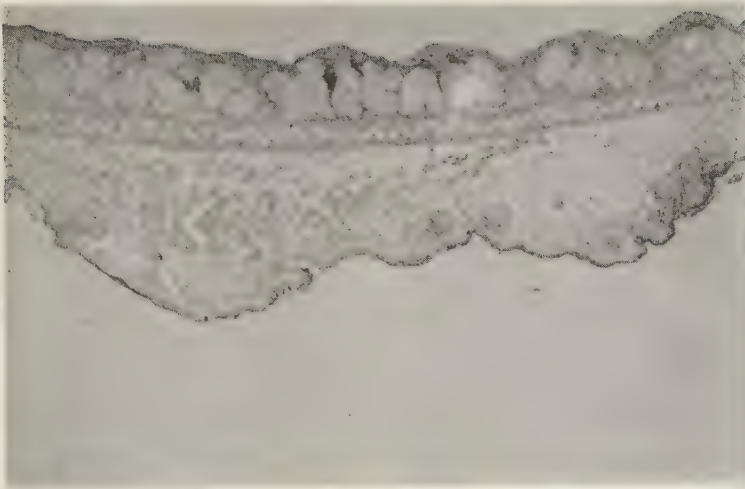


Abb.4a
Ohrtalgdrüsen des männlichen Syrischen Hamsters.
Hämalaun-Eosin Färbung. x 48



Abb.4b
Ohrtalgdrüsen des männlichen Syrischen Hamsters.
Hämalaun-Eosin Färbung. x 120

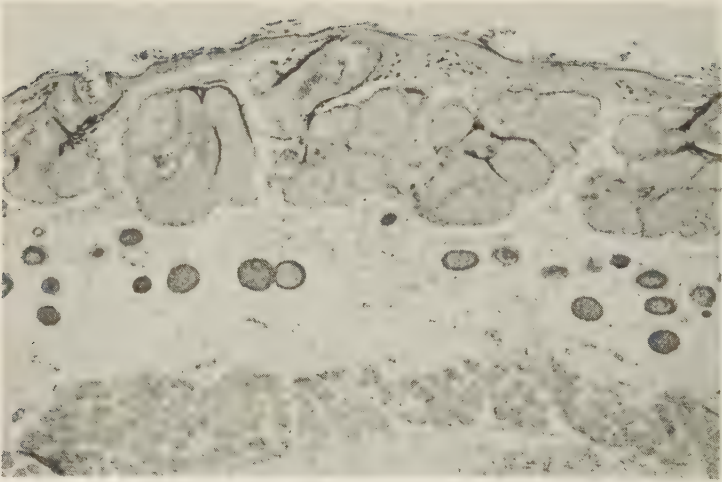


Abb.5a
Talgrüsenpaket im Flankenorgan des männlichen
Syrischen Hamsters. Hämalaun-Eosin Färbung. x 48

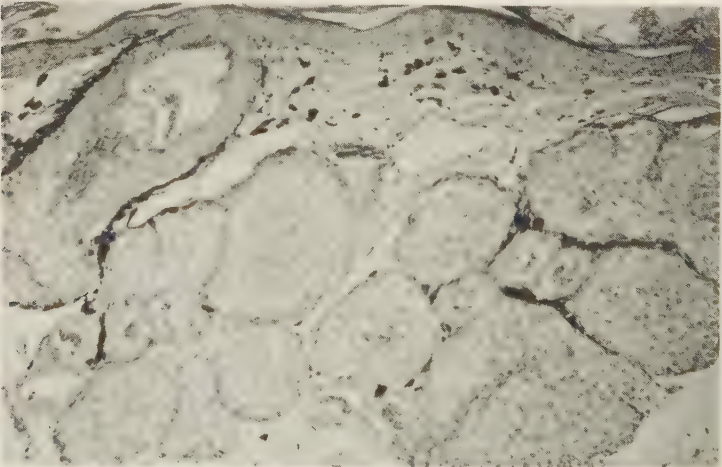


Abb.5b
Talgrüse im Flankenorgan des männlichen Syrischen
Hamsters. Hämalaun-Eosin Färbung. x 120

Die gezeichneten Drüsen wurden mit dem elektronischen Rechengerät MOP-AMO 3 (Fa. Kontron) ausgewertet. Man umfährt die abgezeichnete Talgdrüse des Hamsters nochmals auf dem Zeichentisch des Rechners, der sofort den Flächeninhalt ausdrückt.

Die Genauigkeit dieser Methode wurde experimentell bestimmt: Zwei Talgdrüsen wurden je zehnmal hintereinander gezeichnet und gemessen. Der Fehler F wurde errechnet.

Drüsengröße mm ²	Drüsengröße mm ²
0,01903	0,01782
0,01882	0,01802
0,01921	0,01808
0,01928	0,01768
0,01905	0,01790
0,01918	0,01804
0,01901	0,01793
0,01897	0,01771
0,01883	0,01803
0,01917	0,01781
M=0,01906	M=0,01790
Min=0,01883	Min=0,01768
Max=0,01928	Max=0,01808
F=1,21 %	F=1,23 %

Tab.3

Errechnung des Meßfehlers bei planimetrischen Flächenbestimmungen durch das Rechengerät MOP-AMO 3.

Errechnung aus zwanzig Werten.

Das ist eine Verdoppelung der Meßgenauigkeit gegenüber der bisherigen Planimetrietechnik (19,20).

7. S t a t i s t i s c h e M e t h o d e n

Es wurden elf Gruppen von jeweils zehn Tieren gebildet. Da sich jedoch bei der Geschlechtskontrolle am Versuchsende einige Tiere als weiblich herausstellten und nur männliche Hamster ausgewertet wurden, ist die Gesamtzahl etwas kleiner.

Von jedem Tier wurden von den Ohren etwa 20 Drüsen aus fünf Schnitten zur Auswertung gebracht. Das ergibt etwa 2200 Drüsen. Für die Flankenorgane wurden etwa 15 Drüsen aus drei Schnitten zur Auswertung gebracht. Untersucht wurden die Kontrollgruppe, die über 15 und 30 Tage gefütterten Tiere.

Für jede Gruppe wurde Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die Talgdrüsengröße wurde mittels des verbundenen Student-t-Test auf eine signifikante Änderung untersucht.

Die Voraussetzungen für den verbundenen Student-t-Test sind:

Es liegen jeweils zwei normalverteilte Grundgesamtheiten vor, die dieselbe Streuung besitzen. Die Voraussetzungen sind gegeben.

D E R G E B N I S S E

Bei Versuchsende konnten makroskopisch keinerlei Veränderungen an den Versuchstieren festgestellt werden. Sie hatten durchschnittlich neun Gramm an Gewicht zugenommen. Das Fell war weich und seidig glänzend. Es fand sich kein Haarausfall. Histologisch fanden sich bei den Ohrtalgdrüsen und den Talgdrüsen der Flankenorgane ebenfalls keinerlei Veränderungen. Aufbau und Größe blieben unverändert.

1. F l ä c h e d e r O h r t a l g d r ü s e n

Fütterungsdauer in Tagen	Mittelwert mm x 10 ⁻³	Standardabweichung
0 (Kontrolle)	17,58	± 3,17
3	18,02	± 2,08
6	19,08	± 4,04
9	20,07	± 4,23
12	18,04	± 2,36
15	19,62	± 4,85
18	19,76	± 4,34
21	17,46	± 1,26
24	19,32	± 3,65
27	19,02	± 1,54
30	19,73	± 3,06

Tabelle 4

Ohrtalgdrüsengröße und Standardabweichung von 110 Syrischen Hamstern, die mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden.

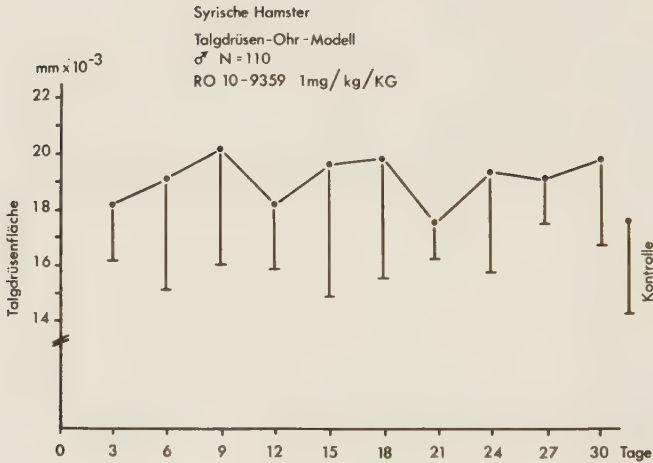


Abb.6

Ohrtalgdrüsengröße und Standardabweichung von 100 Syrischen Hamstern, die mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden.
Kontrollgruppe von zehn Tieren.

Die durchschnittlichen Flächengrößen der Ohrtalgdrüsen wurden aus folgenden Einzelwerten errechnet:

Tage gefüttert	Mittelwert mm ²	Standardabweichung in Prozent
3	0,01958	20,17
3	0,01088	18,93
3	0,01486	27,53
3	0,01917	20,43
3	0,01823	23,12
3	0,02014	14,27
3	0,01618	18,16

Tabelle 5

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüse beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde. Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Tage gefüttert	Mittelwert $\frac{2}{\text{mm}}$	Standardabweichung in Prozent
6	0,01314	17,92
6	0,01942	20,47
6	0,01568	15,87
6	0,02323	32,56
6	0,02111	17,19
6	0,02487	16,85
6	0,01848	27,27
6	0,02170	25,16
6	0,01409	28,06
9	0,02336	23,84
9	0,01750	17,34
9	0,01735	15,14
9	0,02768	18,48
9	0,00776	13,65
9	0,02088	25,77
9	0,01825	34,79
9	0,01548	11,11

Tabelle 6

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsengröße beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.

Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Tage gefüttert	Mittelwert mm ²	Standardabweichung in Prozent
12	0,01716	17,47
12	0,01599	18,38
12	0,01681	26,76
12	0,01935	22,12
12	0,01523	36,44
12	0,02016	21,42
12	0,01747	14,18
12	0,01747	12,43
12	0,02312	28,72
12	0,01768	26,92
15	0,02027	20,03
15	0,01955	18,29
15	0,02416	40,66
15	0,02535	16,33
15	0,02382	19,06
15	0,01180	22,71
15	0,01684	16,15
15	0,01472	23,23

Tabelle 7

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsen-
größe beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in
der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.
Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Tage gefüttert	Mittelwert mm^2	Standardabweichung in Prozent
18	0,02351	17,36
18	0,01716	24,36
18	0,01459	9,94
18	0,01791	14,91
18	0,02396	15,15
18	0,03604	18,65
18	0,02797	29,39
18	0,02018	11,15
18	0,01450	28,28
21	0,01729	23,30
21	0,01846	16,19
21	0,01809	21,77
21	0,01553	12,60
21	0,01885	22,76
21	0,01597	17,78
21	0,01803	17,62

Tabelle 8

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsen-
größe beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in
der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.
Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Tage gefüttert	Mittelwert $\frac{2}{\text{mm}}$	Standardabweichung in Prozent
24	0,01212	18,15
24	0,01941	16,07
24	0,01788	22,48
24	0,01861	20,15
24	0,01415	23,46
24	0,02636	17,64
24	0,01864	18,72
24	0,02121	23,12
27	0,03249	24,10
27	0,01985	13,85
27	0,02154	16,91
27	0,01715	15,51
27	0,01879	19,24
27	0,01790	24,96
27	0,01887	19,98

Tabelle 9

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsen-
größe beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in
der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.
Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Tage gefüttert	Mittelwert ² mm	Standardabweichung in Prozent
30	0,02132	9,99
30	0,01624	12,13
30	0,02193	11,17
30	0,02364	20,13
30	0,02118	19,87
30	0,01559	11,03
30	0,00687	24,46
30	0,01826	18,51

Tabelle 10

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsen-
größe beim Syrischen Hamster, der mit Ro 10-9359 in
der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.
Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Kontroll- gruppe	Mittelwert ² mm	Standardabweichung in Prozent
	0,02100	27,14
	0,01458	18,04
	0,01821	14,84
	0,01624	16,19
	0,02143	26,64
	0,01809	29,68
	0,01206	24,73
	0,01903	12,02
	0,01125	31,64

Tabelle 11

Mittelwert und Standardabweichung der Ohrtalgdrüsen-
größe beim Syrischen Hamster. Fütterung mit Oleum
Arachidis ohne Ro 10-9359 über 30 Tage (Kontrollgruppe).
Mittelwert aus 20 Messungen am selben Ohr.

Die Meßdaten unterscheiden sich nicht signifikant.

Das wird durch den verbundenen Student-t-Test nachgewiesen:

Hypothese: die Flächen der 3-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich:

$n = 6$ $\bar{x} = 18,02$ daraus folgt $t = 0,2970$

$m = 8$ $\bar{y} = 17,58$ $s = 4,381$

Da $0,2970 < 4,381$, kann die Hypothese bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht verworfen werden.

Hypothese: die Flächen der 6-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich:

$n = 9$ $\bar{x} = 17,58$ daraus folgt $t = 0,1587$

$m = 8$ $\bar{y} = 19,08$ $s = 4,073$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 9-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich:

$n = 8$ $\bar{x} = 17,58$ daraus folgt $t = 0,03387$

$m = 7$ $\bar{y} = 20,07$ $s = 4,221$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 12-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$n = 8$ $\bar{x} = 17,58$ daraus folgt $t = 0,05131$

$m = 10$ $\bar{y} = 18,04$ $s = 4,015$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 15-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$$n = 8 \quad \bar{x} = 17,58 \quad \text{daraus folgt} \quad t = 0,2051$$

$$m = 8 \quad \bar{y} = 19,62 \quad s = 4,140$$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 18-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$$n = 8 \quad \bar{x} = 17,58 \quad \text{daraus folgt} \quad t = 0,02183$$

$$m = 8 \quad \bar{y} = 19,76 \quad s = 4,015$$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 21-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$$n = 8 \quad \bar{x} = 17,58 \quad \text{daraus folgt} \quad t = 0,0123$$

$$m = 7 \quad \bar{y} = 17,46 \quad s = 4,073$$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 24-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$$n = 8 \quad \bar{x} = 17,58 \quad \text{daraus folgt} \quad t = 0,1702$$

$$m = 7 \quad \bar{y} = 19,32 \quad s = 4,318$$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 27-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$n = 8$ $\bar{x} = 17,58$ daraus folgt $t = 0,1357$

$m = 6$ $\bar{y} = 19,02$ $s = 4,318$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Hypothese: die Flächen der 30-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$n = 8$ $\bar{x} = 17,58$ daraus folgt $t = 0,2080$

$m = 7$ $\bar{y} = 19,73$ $s = 4,073$

Die Hypothese kann bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht abgelehnt werden.

Daraus ergibt sich, daß die ventralen Ohrtalgdrüsen beim männlichen Syrischen Hamster nach oraler Anwendung des aromatischen Retinoids in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht weder signifikant größer noch signifikant kleiner werden.

2. Fläche der Talgdrüsen in den Flankenorganen

Verglichen wurden die Talgdrüsenpakete von Gruppen, die 15 und 30 Tage mit Oleum Arachidis/Ro 10-9359 gefüttert wurden, mit einer Kontrollgruppe, die nur das Öl bekam.

Es ergaben sich folgende Werte:

Fütterungsdauer in Tagen	Mittelwert mm^2	Standardabweichung
15	2,06	$\pm 0,31$
30	1,82	$\pm 0,22$
Kontrolle	1,91	$\pm 0,34$

Tabelle 12

Bestimmung der Talgdrüsengröße in den Flankenorganen des männlichen Syrischen Hamsters. Fütterung über 15 oder 30 Tage mit Ro 10-9359 in der Dosis 1 mg/kg Körpergewicht.

Kontrollgruppe. Jeweils zehn Tiere untersucht.

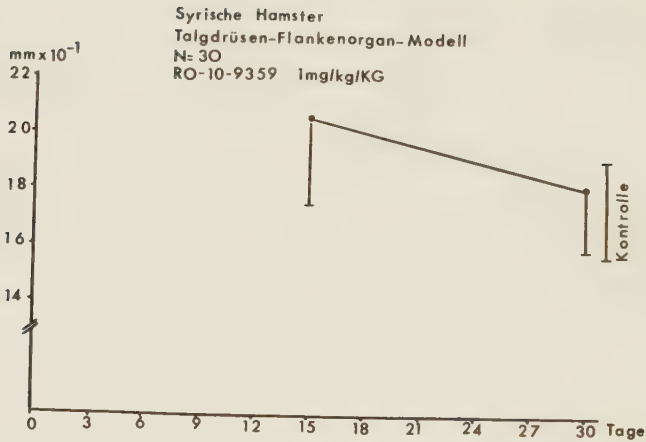


Abb.7

Talgdrüsengröße in den Flankenorganen von 20 Syrischen Hamstern, die mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Kontrollgruppe von zehn Tieren.

Die durchschnittlichen Flächengrößen der Talgdrüsen im Flankenorgan wurden aus folgenden Einzelwerten errechnet:

Kontrolle	1,5	1,9	1,7	1,4	2,0	2,0	1,5	2,1
	2,7	1,8	1,4	1,0	1,3	1,6	1,6	2,1
	1,6	1,9	2,4	1,5	1,7	1,0	2,1	2,6
	1,9	2,2	1,4	2,2	2,0	1,0	2,5	1,9
	1,5	2,2	1,9	1,9	1,2	1,9	1,8	2,3
	1,7	1,7	2,1	1,6	2,1	2,0	1,7	2,9
	1,9	2,9	2,2	1,6	1,8	1,1	1,5	2,3
	3,0	3,0	2,2	1,6		1,0	1,7	2,6
	1,5	2,2	2,5	1,3		1,1	2,0	3,0
	2,0	2,3	3,0	1,7		1,5	2,3	2,6
	1,9			1,6				
				1,5				
Mittelw.	1,93	2,21	2,08	1,56	1,73	1,42	1,87	2,44
15 Tage	2,0	2,1	1,9	1,4	2,2	1,5	1,9	
	2,0	2,0	1,4	1,0	2,2	1,9	2,5	
	2,4	2,6	2,1	2,5	3,0	2,0	1,4	
	2,4	1,8	1,7	2,2	2,2	1,4	2,5	
	2,4	2,3	2,0		2,8	1,7	1,7	
	2,5	2,7	2,4		2,0	1,5	2,6	
	2,5	2,9	1,5		2,0	2,0	2,2	
	3,0	2,3	1,7		2,0	1,4	2,1	
	2,5	2,3	1,9		2,4	1,5	1,8	
			2,0		2,5		1,6	
					2,5		1,7	
Mittelw.	2,38	2,37	1,85	1,78	2,35	1,66	2,00	

Tabelle 13

Größe der Talgdrüsen im Flankenorgan des männlichen Syrischen Hamsters in mm^2 . Fütterung mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht über 15 Tage, Kontrollgruppe.

30 Tage	1,5	2,2	2,1	1,5	2,4	1,0
	2,0	1,8	2,1	1,9	2,1	1,5
	1,4	1,5	1,9	2,0	2,0	1,5
	2,0	2,3	1,8	2,0	1,7	1,6
	1,5	1,4	2,1	1,4	1,3	1,9
	1,5	1,2	2,0	1,5	1,7	1,3
	2,0	2,2	2,4	1,4	2,1	2,1
	1,4	1,6	1,9	1,8	2,0	2,2
	2,0	1,4	2,1	1,5	2,3	1,6
	1,3	1,5	2,2		2,2	1,8
	1,4	1,5	1,9			1,5
		1,6				1,6
		1,6				2,2
						1,7
						2,2
						1,7
						2,4
						3,0
						2,3
						1,7
Mittelw.	1,64	1,68	2,05	1,67	1,98	1,88

Tabelle 14

Größe der Talgdrüsen im Flankenorgan des männlichen Syrischen Hamsters in mm^2 . Fütterung mit Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht über 30 Tage.

Es ergibt sich, daß die Talgdrüsen in den Flankenorganen der männlichen Syrischen Hamster unter oraler Anwendung von Ro 10-9359 in der Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht weder signifikant größer noch kleiner werden.

Student-t-Test:

Hypothese: die Fläche der 15-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$n = 7$ $\bar{x} = 2,06$ daraus folgt $t = 0,9017$

$m = 8$ $\bar{y} = 1,91$ $s = 4,221$

Da $0,9017 > 4,221$, kann die Hypothese mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht verworfen werden.

Hypothese: die Fläche der 30-Tage-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gleich.

$n = 8$ $\bar{x} = 1,91$ daraus folgt $t = 0,5984$

$m = 6$ $\bar{y} = 1,82$ $s = 4,381$

Die Hypothese kann mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9 % nicht verworfen werden.

E D I S K U S S I O N

Nachdem das Vitamin-A-Säure Derivat 13-cis-Retinsäure sowohl im Tierversuch die Talgdrüsen im Flankenorgan des männlichen Syrischen Hamsters verkleinerte (6) als auch beim Menschen unter innerlicher Anwendung in der Dosis 2 mg/kg Körpergewicht bei der Aknetherapie sehr gute Ergebnisse zeigte (17), war zu erwarten, daß das chemisch nah verwandte aromatische Retinoid Ro 10-9359 ähnlich wirkt.

Das hat sich beim gleichen Tiermodell bei einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht nicht bestätigt. Weder makroskopisch war eine Wirkung festzustellen, da das Fell seidig und glänzend blieb, noch mikroskopisch. Der Aufbau und die Größe der Ohr- bzw. Flankenorgantalgdrüsen änderten sich nicht.

Ebenso waren erste klinische Behandlungsversuche mit Ro 10-9359 bei Aknepatienten unter der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht per os nicht erfolgreich (mündliche Mitteilung von Dr. I. Weissmann und Prof. Dr. G. Plewig, München, März 1980). Es zeigte sich, daß die beiden chemisch überaus ähnlichen Substanzen, zumindest in niedriger Dosierung, nicht ähnlich wirken.

Nach neueren Untersuchungen verringerte Ro 10-9359 in der Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht per os jedoch ebenfalls die Talgdrüsengröße beim Syrischen Hamster (27). Daraus läßt sich folgern, daß ähnliche Substanzen in kleiner Dosierung verschieden, in hoher Dosierung jedoch ähnlich wirken können. Es ergibt sich, daß es durchaus

sinnvoll sein kann, bei wirksamen Substanzen, besonders wenn sie starke Nebenwirkungen haben, nachzuprüfen, ob chemisch ähnliche Substanzen bei gleicher Wirkung nicht eine größere therapeutische Breite besitzen, oder aber weniger Nebenwirkungen haben. Dies war bereits bei den Phenobutazonderivaten (11), bei Morphinabkömmlingen (12) und bei Diazepamderivaten (31) der Fall.

Ebenso scheint es bei den Vitamin-A-Säure Derivaten zu sein.

Aufgrund dieser Überlegungen scheint es empfehlenswert, die Wirkung von Ro 10-9359 unter Erhöhung der Dosis unter Beobachtung der Nebenwirkungen zu untersuchen. Ferner könnten durch neue Vitamin-A-Säure Derivate neue therapeutische Möglichkeiten erschlossen werden.

F Z U S A M M E N F A S S U N G

Das aromatische Retinoid Ro 10-9359 wurde bereits erfolgreich bei der Behandlung von Psoriasis, Ichthyosis, Hyperkeratosis palmaris et plantaris, Lichen ruber verrucosus, Lichen ruber mucosae und bei Morbus Darier eingesetzt. Seine Dosis war bei innerlicher Anwendung 1 mg/kg Körpergewicht (13,10,16,28).

Die chemisch sehr eng verwandte Substanz 13-cis-Retinsäure wurde ebenfalls erfolgreich bei Psoriasis angewandt (16). Auch bei der Behandlung von Acne cystica und Acne conglobata wurden unter oraler Anwendung von 13-cis-Retinsäure sehr gute Ergebnisse beschrieben (17).

Im Tierversuch mit männlichen Syrischen Hamstern wurde eine Verringerung der Talgdrüsengröße im Flankenorgan unter innerlicher Applikation von 13-cis-Retinsäure nachgewiesen (6).

Bisher wurde noch nicht untersucht, ob Ro 10-9359 ebenfalls einen Einfluß auf Größe und Form der Talgdrüsen hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit von Ro 10-9359 am Tiermodell des Syrischen Hamsters untersucht, das sich für ähnliche Untersuchungen als geeignet erwies (5,9,21,25).

Sollten sich die Talgdrüsengröße an den Ventralseiten der Ohren und in den Flankenorganen ändern, wäre eine Wirkung auf die Talgproduktion nachgewiesen.

Je zehn Tiere wurden 3,6,9,12,15,18,21,24,27,30 Tage lang mittels einer Magensonde mit Ro 10-9359 in Oleum Arachidis in der Dosis 1 mg/kg Körpergewicht gefüttert. Eine Kontrollgruppe von ebenfalls zehn Tieren wurde 30 Tage lang nur mit dem Lösungsmittel gefüttert.

Die behandelten Tiere und die Kontrollgruppe befanden sich bis zum Versuchsende in gleich gutem Zustand. Die Felle waren bei allen Tieren seidig und glänzend, es fielen keine Haare aus.

Ein Einfluß des aromatischen Retinoids Ro 10-9359 auf die planimetrisch bestimmte Größe der Talgdrüsenfollikel war weder makroskopisch noch mikroskopisch festzustellen.

Diese Ergebnisse decken sich mit der Tatsache, daß Ro 10-9359 in der Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht beim Menschen ebenfalls keinen erkennbaren Einfluß auf die Talgproduktion hat (mündliche Mitteilung von Dr. I. Weissmann und Prof. Dr. G. Plewig).

G L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Beer, P.: Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin-A-Säure. Dermatologica 124:192-195, 1962

- 2 Böhme, H., Hartke, K.: Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe, berichtigter Nachdruck, S.3 Frankfurt: Govi Verlag 1970

- 3 Burck, H.C.: Histologische Technik, 6. Aufl., S.55 Stuttgart: Thieme Verlag 1966

- 4 Fritsch, P.O.: Erythrokeratodermia figurata variabilis Mendes da Costa: erfolgreiche Behandlung mit einem aromatischen Retinoid. Hautarzt 30, 161-163, 1979

- 5 Gomez, E.C., Frost, P.: Hamster Flank Organ: Relevance of Studies with Topically Applied Antiandrogens. In: Animal Models in Dermatologie (Hrsg. Maibach, H.), S.190-201 Edinburgh London and New York: Churchill Livingstone 1975

- 6 Gomez, E.C.: Effect of 13-cis retinoic acid on the sebaceous glands of the hamster flank organ (Abstrakt) The Society for Investigative Dermatologie, 40th annual meeting, Washington D.C. May 7-9, 1979, p.33-34

- 7 Hamilton,J.B.,Montagna,W.: The sebaceous glands of the hamster Am.J.Anat. 86:191-192,1950

- 8 Kryszig,E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen, 4.Aufl. S.157-161 Göttingen: Vandenhoeck und Rupprecht 1974

- 9 Luderschmidt,Ch.,Plewig,G.: Effects of cyproteron acetate and carboxylic acid derivates on the sebaceous glands of the Syrian hamster. Arch.Dermatol. Res. 258:185-191,1977

- 10 Luderschmidt,Ch.,Plewig,G.: Keratosis palmoplantaris areata Siemens. Therapieversuch mit dem aromatischen Retinoid Ro 10-9359. Hautarzt 31,96-99,1980

- 11 Mutschler,E.: Arzneimittelwirkungen. Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen, S.78-80 Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1970

- 12 Mutschler,E.: Narkose und Narkosemittel. In: Das zentrale Nervensystem und seine medikamentöse Beeinflussung Hofheim am Taunus: Gutenberg Druck und Verlag Paul Werner 1972

- 13 Orfanos,E.C.,Runne,U.: Systemic use of a new retinoid with and without local dithranol treatment in generalisized psoriasis. Br.J.Dermatol.95:101-102,1976

- 14 Orfanos, C.E., Goerz, G.: Orale Psoriasistherapie mit einem neuen aromatischen Retinoid (Ro 10-9359) Dtsch.Med.Wochenschr. 103:195-199, 1978
- 15 Orfanos, C.E., Schuppli, R.: Oral retinoids in dermatologie. Dermatologica 157 Suppl.1, 1-64, 1978
- 16 Orfanos, C.E., Pullman, H., Runne, U., Kurka, M., Strunk, V., Künzing, M., Dierlich, E.: Behandlung der Psoriasis mit Vitamin A, Vitamin-A-Säure und oralen Retinoiden. Hautarzt 30:124-133, 1979
- 17 Peck, G., Olsen, T.G., Yoder, F.W., Stauss, J.S., Downing, D.T., Pandaya, M., Butkus, D., Battandier, J.: Prolonged remission of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N.Engl.J.Med. 300:329-333, 1979
- 18 Pedace, F.J., Stoughton, R.: Topical retinoic acid in acne vulgaris. Br.J.Dermatol. 84:465-466, 1971
- 19 Plewig, G.: Größe, Form und Anordnung verhornender Schleimzellen. Arch.Dermatol.Res. 242:30-42, 1971
- 20 Plewig, G.: Acne vulgaris. Proliverative cells in sebaceous glands. Acta Derm.Venereol. (Stockh.) 54:177, 182, 1974

- 21 Plewig, G., Christophers, E., Braun-Falco, O.:
Proliferative cells in human sebaceous glands.
Acta Derm.Venereol. (Stockh.) 51:413-422, 1971
- 22 Plewig, G., Christophers, E., Braun-Falco, O.:
Cell transition in human sebaceous glands
Acta Derm.Venereol. (Stockh.), 51:423-428
- 23 Plewig, G., Schill, W.B., Hofmann, C.: Orale Behandlung
mit Tretionin. Andrologische, trichologische,
ophthalmologische Befunde und Therapieergebnisse bei
Acne. Arch. Dermatol. Res. 265:37-47, 1979
- 24 Plewig, G.: Akne: Experimentelle Grundlagen-Pathogene-
tische Faktoren - Vitamin-A-Säure Therapie
Ther. Umsch. 29:597-606, 1972
- 25 Plewig, G., Luderschmidt, Ch.: Hamster ear model of
sebaceous glands. J. Invest. Dermatol. 68:171-176, 1977
- 26 Plewig, G., Kligman, A.M.: Akne. Pathogenese-Morphologie-
Therapie, S.286-300. Berlin, Heidelberg, New York:
Springer Verlag, 1978
- 27 Plewig, G.: Der Einfluß des aromatischen Retinoids
Ro.10-9359 und der 13-cis-Retinsäure Ro 4-3780 auf
die Talgdrüsen des Syrischen Hamsters. Arch. dermatol.
Res. 267, 1980 (im Druck)

- 28 Roche: Kurzinformationen über das Prüfpräparat
Ro 10-9359, S.2-17. Grenzbach-Whylen: Roche Verlag 1977
- 29 Romeis, B.: Mikroskopische Technik, 16. Aufl. S.175
München Wien: Oldenburg Verlag 1968
- 30 Schuhmacher, A., Stüttgen, G.: Vitamin-A-Säuren bei
Hyperkeratose, epithelialen Tumoren und Akne
Dtsch. Med. Wochenschr. 40:1547-1551, 1971
- 31 Sterbach, L.H.: 1,4-Benzodiazepine. Struktur, Synthese
und biologische Aktivität. In: Das zentrale Nervensystem
und seine medikamentöse Beeinflussung. Hofheim am Taunus:
Gutenberg Druck und Verlag Paul Werner 1972
- 32 Strauss, J.S., Peck, G.: Sebum compositum during oral
13-cis retinoic acid administration. (Abstrakt).
J. Invest. Dermatol. 70:228, 1978
- 33 Stüttgen, G.: Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit
Vitamin-A-Säure. Dermatologica 124:192-195, 1962

Addendum:

Nach Fertigstellen der Arbeit sind zwei weitere Arbeiten mit aromatischem Retinoid Ro 10-9359 erschienen. Sie beziehen sich auf die Auswirkungen hoher peroraler Dosen des aromatischen Retinoids auf Meerschweinchenepidermis (34) und auf reversibler Spermatogenesestörung durch aromatisches Retinoid beim Meerschweinchen (35).

- 34 Tsambaos,D.,Mahrle,G.,Orfanos,C.E.: Epidermal changes induced by oral excess of aromatic retinoid in Guinea pigs. Arch. Dermatol. Res. 267,141-157,1980

- 35 Tsambaos,D.,Hundeiker,M.,Mahrle,G.,Orfanos,C.E.: Reversible Spermatogenesestörung durch aromatisches Retinoid bei Meerschweinchen. Arch. Dermatol. Res. 267,153-159,1980

Herrn Professor Dr. O. Braun-Falco gilt mein Dank, daß er mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik anzufertigen.

Herrn Professor Dr. G. Plewig möchte ich besonders dafür danken, daß er mich bei dieser Arbeit angeleitet und unterstützt hat.

Herrn Dr. R. Schneider, München, danke ich für die Hilfe beim statistischen Bearbeiten der Arbeit.

Frl. Anette Ruhfus danke ich für die Hilfe bei der Histologie.

Mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft Pl 58/6.

Lebenslauf

Am 25. August 1949 wurde ich als zweiter Sohn des Zahnarztes Hans Schuh und seiner Ehefrau Anna, geb. Lankes, in München geboren.

Nachdem ich meine Schulzeit (1956-1970) mit dem Abitur abgeschlossen hatte, begann ich in München meine Praktikantenzeit für das Pharmaziestudium. Das Vorexamen der Pharmazie legte ich 1972 ab. Anschließend arbeitete ich in einer Apotheke in München, bis ich im Sommersemester 1974 einen Studienplatz für das Medizinstudium im München bekam.

Nach dem vierten Semester bestand ich 1976 das Physikum, es folgten 1977 das erste Staatsexamen, 1979 das zweite Staatsexamen.

Im Praktischen Jahr belegte ich Innere Medizin in der Städtischen Klinik Harlaching, Chirurgie und Neurochirurgie im Klinikum Großhadern und Dermatologie an der Universitätsklinik in der Frauenlobstraße.

Das dritte Staatsexamen folgte 1980.

